

① 日本国特許庁 (JP)

① 特許出願公開

② 公開特許公報 (A)

昭58-105964

④ Int. Cl.<sup>3</sup>  
C 07 D 213/80

識別記号  
厅内整理番号  
7138-4C

④ 公開 昭和58年(1983)6月24日

発明の数 1  
審査請求・未請求

(全 4 頁)

⑤ キノリン酸の製法

⑥ 特 願 昭57-217897

⑦ 出 願 昭57(1982)12月14日

優先権主張 ⑧ 1981年12月17日 ⑨ 西ドイツ  
(DE) ⑩ P3150005.6

⑪ 発明者 ヴィンフリート・オルト  
ドイツ連邦共和国ブファルツ  
ハスロツホ・アム・シャハテル  
グラーベン28

⑫ 発明者 エンメリツビ・バストレーク  
ドイツ連邦共和国ヘムスバッハ

・グリュンベルガー・シュトラ  
ーゼ90

⑬ 発明者 ヴエルナー・フツケルト  
ドイツ連邦共和国マンハイム  
シユミツカツハ・シュトラ  
ーゼ14

⑭ 出願人 リュートガースヴエルケ・アク  
チエンゲゼルシャフト  
ドイツ連邦共和国フランクフル  
ト・アム・マイン 1 マインツア  
ー・ラントシュトラーゼ217

⑮ 復代理人 弁理士 矢野敏雄

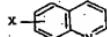
明細書

1 発明の名称

キノリン酸の製法

2 特許請求の範囲

直接されたキノリン誘導体を酸性水溶液中で  
接触的に酸化することによってキノリン酸を製  
造する方法において、一般式：



[式中 X は -OR, -SR, -NRR', [-N<sup>⊕</sup>(OR<sub>2</sub>)<sub>2</sub>]<sup>+</sup>,  
-NH-NR<sub>2</sub>又は -NHCOB を表し、R 及び R'  
は同一又は異なつていてよく、水素原子又は、  
炭素原子数1～8の置換又は非置換のアルキル  
基、アルアルキル基又はシクロアルキル基を表  
し、ベンゾール核の四りの水素原子は非置換で  
あるか又は任意に置換されてもよい] のキ  
ノリン誘導体を塩基イオンで触媒としてのバナ  
ジウム (V) 一カチオンの存在下で酸化すること  
を特徴とするキノリン酸の製法。

3 発明の詳細な説明

本発明はビリゾン-2,3-ジカルボン酸の  
改良された新規な製造法に関する。この化合物  
は一般にキノリン酸と呼ばれる。

キノリン酸は薬学的に有用な化合物、例えば  
局所麻酔剤、殺菌剤又は、代謝障害に対して使  
用することのできる化合物を製造するのに使用  
される。

キノリン酸の種々の製法は文献から公知であ  
る。これらの製法は部分的にキノリンを酸化し  
また部分的に8-ヒドロキシキノリンを酸化す  
ることにある。

Hoagewerff 及び van Dorp によって記載され  
た、キノリン及び過マンガン酸カリウムをアル  
カリ試験中で酸化する方法 ("Ber. dtsch. Chem.  
Ges." 第12卷、第747頁、1879年) は極く僅かな收率でキノリン酸を生じるにすぎず、  
同時に多量の他の反応生成物をもたらす。

キノリンを酸化する他の方法は本質的に Six  
及び Bulgataco によって記載された、鋼塩の存

在下における過酸化水素での酸化法に基づく(“Chem. Ber.” 第 63 卷、第 11 頁、1932 年)。この反応は操作が極めて困難であることから、反応を良好に制御した収率を僅かながら高める変法が引続き開発された。この種の変法は例えばローラン等著者による(同上第 63 卷、第 11 頁)。この方法では多量の副生成物が生じ、キノリン酸は極く少量得られるにすぎない。更にこの反応では多量のエトローゼガスが生じる。

“Chem. Ber.” 第 80 卷、第 505 頁(1947 年) (“C.A.” 第 42 卷、第 8801c 1948) から、67% の収率を用いて 8-ヒ

ドロキシキノリンを酸化してキノリン酸とする方法が公知である。この文献の記載内容とは異なり、該方法では多量の副生成物が生じ、キノリン酸は極く少量得られるにすぎない。更にこの反応では多量のエトローゼガスが生じる。

I. B. Chokmaraeva 等により、8-ヒドロキシキノリンを過酸化水素及びオゾンで酸化することによってキノリン酸は 68.7% の収率で得られた。しかしこの方法は多大の費用を必要とし、学術上興味があるにすぎない。

西ドイツ特許第 945147 号明細書には 8-ヒドロキシキノリン-5-スルホン酸を亜塩素酸ナトリウムでバナジン酸アンモニウムの存在下に酸化してキノリン酸を製造する方法が記載されている。この場合 7.2% の収率が達成される。しかしこのスルホン酸の合成は不所要の付加的な反応工程である。しかしこの反応工程は、8-ヒドロキシキノリンが亜塩素酸ナトリウムではキノリン酸に酸化し得ないことから不可欠である。

従つて良好な収率でまた高い純度でキノリン酸を製造することのできる簡単でかつ確実に製しむ新規方法を得るという課題が生じた。この課題は特許請求の範囲の欄に記載した方法によつて解決される。

本発明方法で適当なキノリン誘導体としては、ベンゾール核における少なくとも 1 個の水素原子が活性基によって置換されているようなすべてのキノリンが挙げられる。本発明における活性基は置換基 -OR, -SR, -NRR', (-NR<sup>2</sup>)<sub>2</sub>, -NH-NR'R' 又は NHCOR であり、これらの基中の R 及び R' は同一又は異なるついてよく、水素原子又は、炭素原子数 1~8 の置換又は非置換のアルキル基、アルカルキル基又はシクロアルキル基を表す。

この方法を実施するに当り、ベンゾール核の更に他の水素原子がどのような基で置換されているか否かは重要なことではない。すなわち選択的に付加的な活性基及び/又は不活性置換基がベンゾール環に存在していてもよい。この定

義でのキノリン誘導体は例えば 5-エトキシ-, 8-エトキシ-, 7-エトキシ-, 8-エトキシ-, 8-エトキシ-7-ブロム-, 8-エトキシ-6-ニトロ-, 5-ブロム-8-メトキシ-, 7-ブロム-8-メトキシ-, 5-ブロム-8-プロポキシ-, 5-[2-(ジエチルアミノ)エトキシ]-, 6-[2-(ジエチルアミノ)エトキシ]-8-ニトロ-, 5-[2-(ビペリジノ)エトキシ]-, 5-メトキシ-, 6-メトキシ-, 7-メトキシ-, 8-メトキシ-, 6-メトキシ-, 7-メトキシ-5-, 7-メチル-8-ニトロ-, 5, 7-ジクロル-8-メトキシ-, 5-メルカブト-, 6-メルカブト-, 7-メルカブト-, 8-メルカブト-, 6-メチルメルカブト-, 6-ナツルメルカブト-, 8-ペングルメルカブト-, 8-sec-アプチルメルカブト-, 5, 8-ジメルカブト-, 8-エトキシ-8-メルカブト-, 5, 7-ジクロル-8-メルカブト-, 6-メチル-5-メルカブト-, 7-メチル-8-メルカブト-, 8-メチル-5-メルカブト-, 7-メチル-8-メルカブト-, 8-メチル-

ル-8-メルカブト-、8-メトキシ-8-メルカブト-、8-ニトロ-8-メルカブト-、8-ヒドロキシ-、8-ヒドロキシ-、7-ヒドロキシ-、8-ヒドロキシ-、5-メチル-8-ヒドロキシ-、8-メチル-8-ヒドロキシ-、7-プロム-8-ヒドロキシ-、5-クロル-8-ヒドロキシ-、5-7-クロル-8-ヒドロキシ-、5-オクチル-8-ヒドロキシ-、5-ニトロ-8-ヒドロキシ-、7-ニトロ-8-ヒドロキシ-、5-アミノ-、7-アミノ-、8-アミノ-、5-8-ジアミノ-、6-8-ジアミノ-、8-ベンツルアミノ-、8-メトキシ-8-(4-アミノベンツル)アミノ-、5-ニトロ-7-8-ジアミノ-、5-7-ジニトロ-8-アミノ-、8-アミノ-8-アセトクロマー、8-メドキシ-8-アミノ-、8-アセチルアミノ-8-エトキシ-、8-アセチルアミノ-8-プロム-、8-エチルアミノ-、8-ベンツルアミ

ノ-6-メトキシ-、8-ブチルアミノ-、8-シクロヘキシルアミノ-、8-ジエチルアミノ-、8-ジエタノールアミノ-、8-ビペリジノ-、6-8-ビスアセチルアミノ-、8-[4-メチルアミノ-ビペリジノ]-、5-ヒドラジノ-、6-ヒドラジノ-、7-ヒドラジノ-、8-ヒドラジノ-、8-[2-ビペリジノ-エトキシ]-、5-7-8-トリアミノ-キノリン、8-メルカブトキノリン-5-スルホン酸、8-ヒドロキシキノリン-5-スルホン酸、5-アミノキノリン-8-スルホン酸、5-アミノキノリン-8-カルボン酸である。

ところで上記のように置換されたキノリン誘導体は、酸化剤としての塩素酸イオンを触媒種のパナジル(V)-カチオンの使用下に導入した場合底ちにキノリン酸に酸化されることが判明した。この結果は、塩素酸塩が一枚、ほとんどの場合副産された部分酸化を実施し得ない酸化剤と見做され、また塩素酸塩のレドックス

電勢力(1.45V)が亜塩素酸塩のそれ(1.56V)よりも小さいことから、予測することができなかつた。

この酸化法で意図的に合成することのできる簡単な置換キノリンも、場合によっては他の合成法で沈殿生成物として生じる複雑なキノリン誘導体と同様に酸化されるという利点を有する。使用したキノリン誘導体の各々はベンゾール核に少なくとも1個の活性基を有する限り、本発明方法で既キノリン誘導体の任の混合物をキノリン酸に酸化することができる。この事実はキノリン誘導体の純度に關して何らの条件もつけられず、またベンゾール核の種々異なる位置で置換されている異性体混合物も本方法で使用し得ることを意味する。

更に酸性反応生成物を生ぜしめない水性媒体中の簡単な実施が可能であり、また塩素酸塩が高い酸化能力を有する廉価な酸化剤であるということとも有利である。この方法の他の利点は、塩素酸塩の化学量論的必要量で良好な収率が得

られることまた実際に酸化反応を急速に終了せざるには僅かに過剰の酸化剤を使用するだけでよいことである。

塩素酸イオン源としてはすべての水溶性塩素酸塩を使用することができる。しかしアルカリ土類金属及びアルカリ金属の塩素酸塩、及びアンモニウムの塩素酸塩が有利に使用可能である。特に良好に溶解でき、結晶水を含まないが、水に良く溶ける塩素酸ナトリウムが適当である。

この酸化反応用触媒としてはパナジル(V)-カチオンを使用する。これは $V_2O_5$ 又は水溶性パナジン酸塩を酸性反応混合物に溶解させることによつて生じる。反応バッフ当たりに使用される触媒の量は置換されたキノリン誘導体1モル当たり $V_2O_5$ 0.01~0.1gである。これより多い量の触媒を使用した場合にはもちろん、一層早い反応速度が得られる。

反応は酸性媒体中で反応混合物の沸点で実施するが、この場合相応する置換キノリン誘導体又は数種の置換キノリン誘導体の混合物、既

び放塩を予め水浴液中に配置し、加熱する。その後攪拌下に酸化剤を数回に分けて加える。この場合反応混合物に溶解する固体の塩素酸塩を配置する。しかし塩素酸塩は予め水に溶かすのが有利である。酸化反応は発熱性であることから、反応開始後は更に熱を供給する必要はない。反応の進行は単に塩素酸塩を添加することによって制御する。酸化反応の終了時に僅少量の黄緑色のガスが生じ、これは反応に際して生じる二酸化炭素と一緒に漏出する。従つて漏出するガスは例えは硫酸銅ナトリウムのアルカリ溶液で洗浄することによって精製するのが有利である。反応終了後得られた反応混合物をよく冷却し、pH値をアルカリ液でpH4～5に調整する。このpH範囲でキノリン酸はペタインとして溶解存在し、一方間反応で生じた不溶物は溶解せず残存し、場合によつては活性炭に吸着させた後、分離することができる。濁液を酸化化し、生じたキノリン酸を分解し、洗浄する。この場合キノリン酸はほとんど白色の、純粋な生成物

として、理論値の約7.3重量%の収率で得られる。分離した母液はなお僅少量のキノリン酸を含み、これは頸壺を用いて分離し、公知方法で単離することができる。こうして、底部槽の廻り汚染されているキノリン酸を更に5重量%得ることができる。

## 例

8-ヒドロキシキノリン871g(6モル)を、水2100ml及び8モル硫酸380mlから成る溶液に溶かす。その際濃度は約60°Cに上がる。

その後バナジン酸アンモニウム0.3gを粗塩として加え、溶液を85～90°Cに加熱する。

烈しく攪拌しながら、水2400mlに希釈した塩素酸ナトリウム1788gを2～3時間間に内に、熱を供給することなく緩慢な沸騰下に(100～103°C)反応混合物が得られるよう導入する。塩素酸ナトリウムの添加開始時に反応温度は極めて急速に90°Cから103°Cに上昇する。酸化剤約2/3を添加した後、粗い

起泡が生じる。必要な塩素酸ナトリウム量の最後の5gを添加した際に僅少量の黄緑色ガスが生じ、これは反応から生じる二酸化炭素によつて著しく漏れられる。ガスは3個の順次に配置された吸引容器に収容される。これらの容器は酸化マグネシウムの添加下に硫酸銅ナトリウム水浴液で満たされている。

塩素酸ナトリウムの添加後に溶液を20分以内に約90°Cに冷却し、50%苛性ソーダ液961mlでpH4～4.5にする。その際濃度は滴加速度によつて約100°Cに保つ必要がある。

その後約90°Cで、予め水150mlと混合した活性炭60gを加える。この混合物を30分間攪拌し、約80°Cで吸引過濾し、それぞれ50°Cの温水200mlで2回後洗浄する。

得られた濁液を攪拌下に約50°Cで塩酸80.0mlで氷結し、pH1.5～1にし、20°Cに冷却する。沈殿生成物を吸引過濾し、それぞれ約15°Cの温水(これは予め塩酸でpH1.5にした)500mlで4回後洗浄する。60～80°Cで乾

燥した後はほとんど白色のキノリン酸730gが得られた。これは粗純値の7.2%の収率に相当する。

権代理人弁理士矢野謙雄



## 特許法第17条の2の規定による補正の掲載

昭和 57 年特許願第 217887 号(特開 昭 51-105964 号, 昭和 58 年 6 月 21 日発行 公開特許公報 58-10550 号掲載)については特許法第17条の2の規定による補正があつたので下記のとおり掲載する。  
3 (1)

Int. C.I.	識別記号	戸内整理番号
C07D211/80		7138-1C

## 7. 補正の内容

- (1) 特許請求の範囲を別紙のとおり補正する。
- (2) 明細書第2ページ第13行の「Hoogewerff 及び van Dorp」を「ホーグ・ベルフ (Hoogewerff) 及び ヴアン・ダルプ (van Dorp)」と補正する。
- (3) 同第2ページ下から2行および下から1行の「Stix 及び Bulgatsch」を「スティクス (Stix) 及び ブルガチ (Bulgatsch)」と補正する。
- (4) 同第2ページ第6行の「I. B. Chekmareva」を「セクマレーバ (I. B. Chekmareva)」と補正する。
- (5) 同第12ページ第15行の「17887」を「17887 (1'0.8 モル)」と補正する。

## 手続補正書(88)

昭和 61 年 4 月 11 日

特許庁長官 聞

1. 事件の表示  
昭和 57 年特許願第 217887 号

2. 旨明の名称

キノリン誘の製法

## 3. 補正をする者

事件との関係 特許出願人

名 称 リユートガースヴエルケ・アクチエンゲゼルシヤフト

## 4. 在住地 場

住 所 T100 東京都千代田区丸の内3丁目3番1号

新東京ビルディング553号 電話(03)5051-5555

氏 名 (6181) 会員士 矢 野 敏 哉

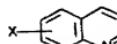
## 5. 補正により増加する旨明数 0

## 6. 補正の対象

明細書の特許請求の範囲の欄および発明の説明欄  
説明の欄61. 4. 11  
出願第3322

## 2. 专利請求の範囲

置換されたキノリン誘導体を酸性水溶液中で  
接触的に酸化することによつてキノリン誘導  
する方法において、一般式：



[式中 X = -OR, -SR, -NRR'(-N<sup>+</sup>(R)<sub>2</sub>)<sub>2</sub>,  
-NH-R, HRR'又は-NHCOR'を表し、R及びR'は同  
一又は異なつていてよく、水素原子又は、炭素  
原子数1～8の置換又は非置換のアルキル基、  
アルキルキル基又はジクロアルキル基を表し、  
ベンゾール核の残りの水素原子は非置換である  
か又は任意に置換されていてよい]のキノリ  
ン誘導体を塩素イオンで触媒としてのバナジ  
ル(V)-カドミンの存在下に酸化することを  
特徴とするキノリン誘導体の製法。